

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 10

Quelques données récentes
sur
LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE
sur son pronostic et sur son traitement

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

le 19 Janvier 1940

par

Marcel RAYNAUD

Né le 31 Octobre 1911

Interne des Hopitaux

Ancien Assistant à la Faculté de Médecine

Licencié es-sciences

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM.	OLMER	{	Président
		JOYEUX	Assesseurs		
		VIOLE			
		RIMATTEI			

MARSEILLE
Imp. TERRASSON
21, Rue des Trois-Mages

1940

QUELQUES DONNÉES RÉCENTES

sur le

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

sur son Pronostic et sur son Traitement

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Quelques données récentes
sur
LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE
sur son pronostic et sur son traitement

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

le 19 Janvier 1940

par

Marcel RAYNAUD

Né le 31 Octobre 1911

Interne des Hopitaux

Ancien Assistant à la Faculté de Médecine

Licencié es-sciences

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs
de la Thèse

M. M. **OLMER**
JOYEUX
VIOLLE
RIMATTEI

Président

Assesseurs

MARSEILLE
Imp. TERRASSON
21, Rue des Trois-Mages

1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER.

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOTTESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : GEORGE

Professeurs



Anatomie	CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale.....	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	N...
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire).....	MALMEJAC

Chargé de Cours :

Clinique dermatologique VIGNE

Agrégés en exercice :

MM. JAYLE
PIERI
MOIROUD
CARCASSONNE
BERTHIER
POINSO

MM. DUBOULOZ
SAUTET
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA

Chargés des fonctions d'agrégé :

<i>Chimie médicale</i>	DERRIEN
<i>Anatomie pathologique</i>	PAILLAS

Chargés de Cours complémentaires :

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Médecine du travail</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	QUINTARET
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacie chimique</i>	DELPHAUT
<i>Pharmacodynamie et chimiothérapie</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR LUDOVIC RAYNAUD

Témoignage de piété et de reconnaissance filiales. Sa vie simple de praticien fut pour moi le meilleur des exemples.

A MA MÈRE

C'est à son dévouement admirable, à sa sollicitude de tous les instants que je dois ma carrière.

A MON FRÈRE

LE DOCTEUR ANDRÉ RAYNAUD

Il fut pour moi l'ainé dont on veut suivre les traces. Qu'il trouve ici l'expression de ma tendresse fraternelle.

A MADEMOISELLE EMILIE ROLLAND

Elle a veillé sur notre enfance et n'a cessé d'être, pour notre famille, l'amie la plus dévouée.

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BURNET

Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis

En témoignage de respectueuse déférence.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. OLMER

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu accepter de présider notre jury de thèse. J'ai eu l'honneur d'être son interne et de profiter de son admirable enseignement. Dans des circonstances difficiles, j'ai pu apprécier sa bienveillante sollicitude. Qu'il trouve, ici, l'expression de ma gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRÉDÉRIC RIMATTEI

J'ai eu le grand avantage d'être son assistant pendant deux ans. J'ai bénéficié de son expérience profonde d'homme de laboratoire. Qu'il reçoive, ici, le témoignage de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES MATTEI

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Il fut, pour nous, le maître de la première heure. Je garde un souvenir profond de mes deux premières années de médecine que j'ai passées au pavillon Tivollier, à l'Hôpital de la Conception, où il donnait ses soins aux plus déshérités de tous les malades. Il fut, pour nous, un guide très sûr. Je lui en reste à jamais reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOYEUX

Professeur de Parasitologie

Qui a bien voulu faire partie de notre jury.
Nous lui adressons, ici, nos remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIOLE

Professeur d'Hygiène

En remerciement de l'accueil aimable qu'il nous a toujours réservé.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHE

Professeur de Chimie Biologique

Nous le remercions de l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé à son laboratoire.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BALANSARD

Professeur Agrégé à la Faculté

Pharmacien des Hôpitaux

Dont je m'honore d'être l'ami. Il nous a fait bien souvent bénéficier de son expérience et de ses conseils d'ainé bienveillant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ARNOUX

Professeur agrégé à la Faculté

Au cours des deux années que j'ai passées auprès de lui dans le Laboratoire de Monsieur le professeur Rimattei, j'ai bénéficié de ses connaissances techniques et j'ai pu apprécier ses qualités de cœur. Qu'il reçoive, ici, l'assurance de mon amitié respectueuse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONTUS

Inspecteur Départemental d'Hygiène

Nous avons eu l'honneur de travailler sous ses ordres au Laboratoire de la Conception. Nous gardons un souvenir très vif de son enseignement clair et direct.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ISEMEIN

Médecin des Hôpitaux

Nous avons profité de son grand sens clinique. Nous lui adressons, ici, le témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN OLMER

Médecin des Hôpitaux

Il nous a dispensé son enseignement et nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. RANQUE

ET A SON FILS JACQUES RANQUE

Interne des Hôpitaux de Marseille

En témoignage de reconnaissance et d'amitié.

AU MÉDECIN-CAPITAINE LE RENARD

Chef de Laboratoire des Hôpitaux Militaires

En témoignage de reconnaissance.

A MES MAITRES A LA FACULTÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

AU DOCTEUR JEAN VAGUE

Chef de Clinique à la Faculté

Il nous a préparé à l'externat et à l'internat. Nous avons profité de son enseignement lumineux et de son dynamisme personnel. Nous lui adressons, ici, le témoignage de notre reconnaissance.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

ET PLUS PARTICULIÈREMENT AU DOCTEUR JACQUES SENEZ

Interne des Hôpitaux

En souvenir des années que nous avons passées ensemble à préparer nos concours. Notre amitié, née du travail en commun, n'a fait que s'affirmer.

A TOUS MES AMIS

ET PLUS SPÉCIALEMENT AU DOCTEUR GASTON BAUDELET

mon Ami de toujours

A TOUS MES CAMARADES MOBILISÉS

A MES CAMARADES DU 4^e ZOUAVES

TYPHUS EXANTHEMATIQUE

L'histoire du typhus exanthématique est celle des guerres et des misères du monde. On en retrouve des traces jusque dans l'antiquité, confondu plus ou moins avec d'autres maladies épidémiques : certaines fièvres pestilentiennes d'Athènes, la fameuse peste d'Afrique décrite par saint Cyprien, évêque de Carthage, en 253 après J.-C., étaient probablement des épidémies de typhus exanthématique.

La première description véritable est de FRACASTOR en 1546. On peut retrouver le typhus exanthématique au cours des guerres des XVI^e et XVII^e siècles. SAUVAGE, en 1740, lui donne le nom de *Typhus exanthématique*.

Pendant les guerres de l'Empire, il suit les armées à diverses reprises et LARREY-HILDEBRAND en ont laissé de bonnes descriptions. Pendant la guerre de Crimée, il réapparaît et JACQUOT l'étudie. On le voit à nouveau pendant la guerre russo-turque de 1877-1878. La guerre mondiale de 1914-1918 a été l'occasion d'une nouvelle série d'épidémies. Si le front occidental franco-allemand fut épargné, le typhus fit des ravages dans de nombreuses autres régions : camps de prisonniers en Allemagne, en particulier Cassel, Langensalza, armée serbe en retraite 1915-1917 « plus de 300.000 hommes furent atteints, en Roumanie de 1917 à 1920, en Pologne et en Russie jusqu'en 1921. Plus près de nous, épidémie au Maroc en 1937.

Ces réveils épidémiques qui sont parfois si sévères, ne sont pas le fait du hasard, mais sont en rapport avec la persistance de nombreux foyers endémiques, dont la distribution géographique montre l'étendue. En Europe, ces foyers se trouvent en Russie, en Pologne, en Allemagne Orientale (Prusse Orientale, Galicie), en Bohême, en Moravie, dans la plupart des

pays balkaniques, en Irlande. Jusqu'à ces dernières années, on avait signalé la persistance d'un petit foyer en Bretagne, dans le Finistère. Marseille a connu une épidémie de 400 cas environ, en 1919. Quelques cas isolés ont été encore observés jusqu'en 1935. Il ne s'agissait pas de cas autochtones, mais de malades en provenance du gros foyer endémique de l'Afrique du Nord, qui intéresse tout le Moghreb : Tunisie, Algérie, Maroc. En Asie, l'Arabie, la Perse, la Chine, l'Indo-Chine, le Japon, restent des foyers d'endémie.

Si l'origine infectieuse du typhus exanthématique fut établie dès 1900 par MOCZUTKOWSKY, c'est à NICOLLE, COMTE et CONSEIL (1909) que l'on doit l'explication de ses caractéristiques épidémiologiques. En établissant le rôle du pou dans sa transmission, les travaux de ces auteurs ont montré la raison qui fait, du typhus, la maladie de la misère, de l'encombrement, des mauvaises conditions d'hygiène. Surtout, ils ont fourni, à la lutte prophylactique, les bases d'une action rationnelle qui a permis d'éviter complètement l'introduction de cette maladie dans les armées en campagne sur le front occidental, en 1914-1918. Plus près de nous, ces mêmes mesures se sont montrées extrêmement efficaces et malgré l'existence de l'endémie en Afrique du Nord, la collectivité militaire est restée, depuis le début des hostilités, réfractaire au typhus exanthématique.

Il n'en reste pas moins que la persistance, en des points si divers de l'Europe et de l'Afrique, de foyers endémiques à proximité de fortes concentrations humaines, constitue un danger réel. Il est probable qu'au cours des hostilités, l'humanité connaîtra un nouveau réveil épidémique du typhus exanthématique. C'est pourquoi nous avons pensé qu'il n'était pas sans intérêt d'essayer de faire le point des essais thérapeutiques tentés dans le typhus exanthématique.

Voici le plan que nous avons adopté. Après quelques généralités sur la place du typhus exanthématique dans la nosologie, sur son aspect clinique, en particulier sur la forme néphrotoxique, nous avons indiqué le traitement biologique, chimique et symptomatique.

LA PLACE DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE DANS LES RICKETTSIOSES HUMAINES

Le typhus exanthématique est une maladie de l'homme, transmise par le pou, causée par un germe du genre *Rickettsia*, d'évolution cyclique, de caractère endémique, avec réveils épidémiques.

La place du typhus exanthématique parmi les Rickettsioses a fait l'objet de nombreux travaux. A côté du typhus exanthématique historique, les travaux modernes ont établi l'existence de plusieurs états infactieux qui ont, pour caractère commun, un exanthème se rapprochant de celui du typhus, mais qui s'en séparent par certaines particularités cliniques et évolutives, par leur répartition géographique, par leurs conditions d'apparition, par leur épidémiologie. Nous avons utilisé, pour établir notre classification, le rapport du professeur E. BURNET au Congrès des Sociétés de l'Afrique du Nord d'Alger en 1937 et la communication du professeur D. OLMER au 3^e Congrès International de Microbiologie de New-York en 1939.

On peut distinguer les groupes suivants :

GRUPE I. — *Type typhus exanthématique*, comprenant :

- 1^o Le typhus exanthématique historique
- 2^o Le typhus mexicain ou Tabardillo
- 3^o Les typhus mûrins.

GRUPE II. — *Type fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses*, comprenant :

- 1^o La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ;
- 2^o Le typhus de Sao-Paulo ;
- 3^o La fièvre boutonneuse.

GROUPÉ III. - *Type fièvre fluviale du Japon*, comprenant :

- 1° La fièvre fluviale du Japon : Tsutsugamushi ;
- 2° Le typhus rural de Malaisie (Srub-Typhus) ;
- 3° Tick Bite Féver de l'Afrique du Sud.

Les maladies du premier groupe se séparent nettement des groupes II et III. Nous le verrons en donnant leurs principaux caractères. Il n'en est pas de même des affections des deux derniers groupes ; les recherches à leur sujet sont encore très incomplètes et les résultats parfois contradictoires.

Les agents pathogènes de toutes ces maladies sont des rickettsia. On les connaît presque exclusivement par leurs caractères morphologiques. Ils ne sont pas cultivables sur les milieux usuels. On les définit par un second terme qui se rapporte à chaque maladie. Les éléments de différenciation sont les suivants :

- la répartition géographique ;
- l'aspect clinique de la maladie humaine : différences dans l'aspect de l'éruption ; absence ou présence d'une lésion d'inoculation ; gravité de la maladie ;
- les propriétés agglutinantes du sérum du malade vis-à-vis des diverses souches de proteus ;
- l'épidémiologie : ces maladies sont transmises par des insectes ou des acariens qui sont différents pour chacune d'elles, et en rapport avec la répartition géographique. Seul le typhus historique est cosmopolite comme le pou qui le transmet ;
- l'étude de la maladie expérimentale chez l'animal : réceptivité des différents animaux, caractères cliniques de la maladie chez l'animal ;
- l'étude de l'immunité croisée.

Voici quels sont les principaux caractères des différentes fièvres typho-exanthématiques.

Groupe I : Type Typhus historique

1° *Le typhus exanthématique.* — L'agent en est *Rickettsia prowazeki*. Il est transmis par le pou de l'homme. Le réservoir de virus est l'homme. La transmission héréditaire ne se fait pas chez le pou. Le cobaye, quoiqu'il soit un intrus dans le typhus, est l'animal réactif de choix. Il fait une maladie fébrile sans autre signe que l'élévation de température (sauf l'avortement chez la femelle pleine). Il n'y a ni mortalité, ni amaigrissement notable. La maladie est régulière chez le cobaye, lorsque l'inoculation est pratiquée dans le péritoine : incubation toujours supérieure à 5 jours, de 8 à 12 en général. Le rat fait une infection inapparente et les passages s'arrêtent. Le singe, le chimpanzé surtout, fait une affection fébrile semblable à celle de l'homme, sauf l'exanthème : même courbe thermique, même gravité. Le lapin fait avec le typhus exanthématique, comme avec tous les virus exanthématiques (fièvre fluviale du Japon, fièvre pourprée, etc...), par inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, une irido-cyclite avec développement de *rickettsia* dans les cellules épithéliales de la membrane de Descemet, et multiplication du virus dans le sang et la rate. Le sérum de l'homme infecté présente un très fort pouvoir agglutinant pour O.X.19, de 1/1.000 à 1/100.000 d'apparition très précoce, dès le 4^e jour : un pouvoir agglutinant élevé mais moindre que le précédent pour O.X.2 : un pouvoir agglutinant nul ou très faible pour O.X.K.

On rattache actuellement au typhus historique, la maladie de Brill qui, si elle s'apparente au typhus mûrin par sa bénignité, appartient au typhus historique au point de vue expérimental (mêmes antigènes préventifs et agglutinants), ainsi que l'ont établi les travaux de Zinsser et Castaneda.

2° *Le typhus mexicain ou tabardillo.* — Le virus causal est *Rickettsia mooseri* ; le réservoir de virus est le rat ; la transmission de rat à rat se fait par le pou du rat (*polypax spinulosum*) ; de rat à homme par les puces du rat (*xenosylla chéopis*). Ce typhus mexicain coexiste au Mexique avec le typhus historique.

3° *Les typhus murins.* — L'agent en est *Rickettsia muricola*. C'est une maladie du rat transmissible occasionnellement à l'homme par les puces. Le rat fait une maladie fébrile, dont la gravité varie avec le virus employé et l'animal. Avec certaines souches, la maladie peut être mortelle chez le rat blanc. On peut observer parfois une orchite. Le sérum du rat infecté présente un pouvoir agglutinant élevé et régulier pour *rickettsia prowazeki* et *rickettsia mooseri* moins régulier et très faible pour O.X.19. Le cobaye fait avec le typhus murin une maladie analogue à celle observée avec le typhus historique, sauf que l'incubation peut être inférieure à cinq jours et que le cobaye mâle présente un signe très particulier, dit de Mooser-Neil : orchite, épaissement et infiltration hémorragique de la vaginale avec œdème scrotal; le liquide d'exsudat contient de nombreuses cellules endothéliales, dont certaines sont bourrées de *rickettsia* (cellules de Mooser). Cette lésion scrotale s'observe de façon constante lors de l'isolement d'une souche murine. Elle peut cesser de se manifester au bout de plusieurs passages successifs. Aussi, pour la mettre en évidence, on a intérêt à inoculer le sang du malade d'abord à un rat, puis à injecter au cobaye du sang prélevé sur le rat pendant sa période fébrile. Au point de vue sérologique chez l'homme, très fort pouvoir agglutinant pour O.X.19, un peu moins fort pour O.X.2, pratiquement nul pour O.X.K., d'apparition aussi précoce que dans le typhus historique, de taux en général moins élevé : de 1/200 à 1/2.000. Les poux nourris sur l'homme malade ne s'infectent pas ou très rarement ; infectés par la méthode de Weigl, ils meurent au bout de trois jours.

On rapproche du typhus murin, le typhus soricin trouvé à Tunis et se conservant par passages successifs sur la souris, et le typhus urbain de Malaisie où le sérum agglutine seulement O.X.19 et pas O.X.K.

Groupe II : Type Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses

1° *La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.* — Causée par *Rickettsia rickettsi*, transmise par *Dermacentor Andersoni* dans l'Ouest ; par *Dermacentor variabilis* dans l'Est.

Réservoir de virus : rongeurs sauvages, chèvres, léporides, pour la forme de l'Ouest, le chien de plus pour la forme de l'Est. Le cobaye fait une maladie fébrile (incubation de 2 à 5 jours), avec œdème scrotal, entraînant la mort avec une fréquence variable suivant les souches, mais toujours élevée (de 50 à 100 % des cas). Le singe fait une maladie fébrile mortelle. Le lapin fait une maladie plus bénigne. Il y aurait immunité croisée avec la fièvre boutonneuse.

2° *Le typhus de Sao-Paulo*. — Provoqué par *Rickettsia rickettsi*, variété *bresiliensis*, transmise par *amblyomma cyaenense*. Présente les mêmes caractères que la fièvre pourprée : le cobaye fait une maladie fébrile avec œdème scrotal et mortalité élevée.

3° *La fièvre boutonneuse*. — Due à *Reckettsia conori*, transmise par *Rhipicephalus sanguineus*. Réservoir de virus : le chien et probablement le lapin. Lésion d'inoculation habituelle (escarre brunâtre, parfois conjonctivite), éléments éruptifs parfois un peu surélevés, s'étendant souvent à la face au cuir chevelu, à la paume des mains, à la plante des pieds. Bénignité habituelle (2 % de mortalité). Le pouvoir agglutinant vis-à-vis de O.X.19, O.X.2 est d'apparition tardive et de faible taux. Le cobaye est difficile à infecter. Parfois on obtient une maladie fébrile fugace ou une maladie inapparente. On aurait observé, par inoculation de brôyats de tiques infectés, une maladie fébrile nette avec réaction scrotale (Caminopétros), les passages de toute façon s'arrêtent vite. Le lapin n'est sensible qu'à l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil. Le singe fait une maladie fébrile ne l'immunisant pas contre le typhus historique. (BURNET et D. OLMER) ni contre le typhus mûrin (MARCANDIER et PIROT).

Groupe III : Fièvre fluviale du Japon

1° *Fièvre fluviale du Japon ou Tsutsugamushi*. — Causée par *Rickettsia Tsutsugamushi* (Syn. *R. orientalis*, *R. nipponica*), transmise par les larves de *thrombidium akamushi*. Elle présente les principaux caractères suivants : au point de

vue clinique, escarre au point de vue inoculation, fièvre avec engorgement ganglionnaire du territoire lymphatique correspondant. Pouvoir agglutinant élevé pour O.X.K (souche de Kingsburry), négatif ou faible pour O.X.19 et O.X.2. Mortalité élevée : 25 % en moyenne. Le singe fait une maladie fébrile grave. Le cobaye, une maladie fébrile avec orchite et d'évolution fréquemment mortelle.

2° *Le typhus rural de Malaisie (scrub-typhus)*. — Présente les mêmes caractères à peu près que la fièvre fluviale du Japon, en particulier pouvoir agglutinant seulement pour O.X.K. S'en distingue par l'absence habituelle d'escarre au point d'inoculation, une gravité moindre (mortalité 12 %). Le cobaye fait une affection fébrile avec orchite, le rat blanc une infection inapparente avec le sang du malade, une infection mortelle avec le virus de passage du cobaye. Le lapin, par inoculation dans la chambre antérieure de l'œil : une irido-cyclite transmissible en série. Le singe, une maladie fébrile avec escarre locale et adénopathie satellite. Il y a immunité croisée avec la fièvre fluviale. L'agent de transmission n'est pas encore nettement reconnu.

3° *Tick Bite Féver de l'Afrique du Sud*. — Agent de transmission : amblyomma hebraeum. Au point de vue clinique : Fièvre élevée, exanthème ne respectant pas la face ni la paume des mains, escarre et adénopathie satellite. Pouvoir agglutinant faible pour toutes les souches de proteus.

Cette maladie, qui a de grandes analogies avec la fièvre boutonneuse, s'en distingue cependant nettement et ne présente pas d'immunité croisée avec cette dernière.

Nous avons tenu à rapporter la classification des rickettsioses typho-exanthématiques, parce qu'elle est intéressante, non seulement au point de vue de la biologie générale, mais encore au point de vue pratique, le diagnostic entre ces différentes maladies ne pouvant se faire sans recourir aux examens de laboratoire et à l'étude de la maladie expérimentale.

NOTIONS CLINIQUES SUR LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

L'incubation du typhus exanthématique est de 8 à 14 jours ; elle ne dure jamais moins de 8 jours et ne dépasse pas 20 jours. On admet comme durée d'isolement des contacts, 12 jours.

Le début est brutal, marqué le plus souvent par un frisson solennel ou par des frissons répétés, avec ascension thermique à 39° ou 40°, des vertiges, des céphalés, rachalgies, état nauséux. Le faciès est caractéristique, vultueux, congestif ; les conjonctives et les globes oculaires sont injectés. La langue suburrale ne peut être tirée hors de la bouche et ce signe de la langue présente un intérêt diagnostique certain pour le dépistage. Puis l'asthénie augmente dans les jours suivants, le délire s'installe, la température reste élevée. Parfois on note un abaissement de 1° à 2°, vers le quatrième jour, abaissement qui coïncide avec le début de la phase éruptive.

Vers le quatrième jour, la maladie entre en effet dans sa période d'état avec deux signes majeurs : l'éruption et tymphos.

L'éruption est formée au début de petits éléments maculeux irréguliers, de taille variable, ne dépassant pas celle d'une lentille. Elle s'observe d'abord aux flancs, dans le dos. Puis les macules augmentent de volume et leur évolution se fait d'une double façon. D'une part elles se multiplient, s'étendent au thorax, à tout l'abdomen, aux membres, avec cette caractéristique nette et bien marquée en général de respecter la face et le cou, la paume des mains, la plante des pieds. D'autre part les éléments changent de teinte, grossissent ; de rose, ils deviennent rouille, puis franchement purpurique.

Le tymphos est le second maître-symptôme. Il est très marqué et s'accompagne le plus souvent de délire et d'insomnie.

Les autres signes sont moins caractéristiques. Il existe

en général une splénomégalie modérée, le foie est souvent hypertrophié, le cœur est rapide. Un signe qui est presque constant, et important, est l'hypotension artérielle. La tension artérielle dans le typhus exanthématique varie ordinairement autour de 9 x 7, au Vaquez.

La température continue à rester élevée, évoluant sous forme d'un plateau continu.

Vers le 8^e ou 9^e jour, tous ces signes sont au maximum. L'obnubilation est complète. Il y a souvent une réaction méningée nette. La ponction lombaire ramène un liquide trouble, contenant quelques lymphocytes, quelques polynucléaires, et parfois des mononucléaires.

Vers le 10^e jour, l'éruption pâlit, c'est l'époque des troubles cardiaques et des troubles du rythme en particulier. Des signes broncho-pulmonaires se manifestent souvent. L'amaigrissement à cette date est considérable.

Vers le 12^e jour, la maladie entre dans sa phase terminale. Diverses éventualités peuvent se produire.

La fièvre peut s'accroître, tous les symptômes s'exagèrent et la mort survient dans le collapsus.

La fièvre peut tomber brutalement sans que les signes cliniques s'amendent. C'est là une éventualité de très mauvais pronostic, d'après DANIELOPOLU.

Enfin on peut assister à la défervescence simultanée de la fièvre et des signes cliniques, au cours d'une véritable crise polyurique et sudorale, avec recouvrement parfois extrêmement rapide des fonctions intellectuelles.

Telle est l'évolution habituelle du typhus exanthématique. Il existe d'autres formes cliniques. Les formes légères ne sont pas exceptionnelles ; il existe même des formes inapparentes, qui seraient particulièrement fréquentes chez les enfants. La forme hypertoxique est d'allure dramatique. Elle correspond le plus souvent au syndrome néphrétotoxique que nous décrivons plus loin. Elle peut relever aussi d'un syn-

drome hémorragique, qui présente la même allure dans le typhus que dans les autres infections graves où on peut l'observer : l'éruption devient très vite purpurique, et des hémorragies diverses apparaissent : gingivorragies, hématé-mèse, maelena, hématuries.

L'évolution du typhus exanthématique peut aussi être modifiée par des complications diverses.

Les complications cardiaques sont les plus connues. Elles ont été longtemps confondues d'ailleurs avec celles de la fièvre typhoïde, qui était mal séparée anciennement du typhus. La plus fréquente est la myocardite aiguë, qui se traduit par ses signes habituels : assourdissement des bruits, galop, tachyarythmie, chute rapide de la tension artérielle. En dehors de cette forme brutale, on observe très souvent des troubles du rythme et de la conductibilité. Les études électro-cardiographiques de GARRETON-SYLVA, Luis HERVÉ, DEL SOLAR, ont montré leur fréquence, qui serait plus grande dans le typhus exanthématique que dans la diphtérie et dans le rhumatisme articulaire aigu. Nous n'en retiendrons que ce détail, l'inversion de T. serait la règle dans les formes graves et aurait une valeur pronostique fâcheuse.

Les complications nerveuses sont les plus connues après les complications cardiaques. Elles traduisent à la fois l'atteinte des cellules nerveuses et les troubles vasculaires observés au niveau du système nerveux. Elles se manifestent sous forme de troubles psychiques, d'atteintes encéphalitiques, bulbaires, protubérantielles, médullaires, extra pyramidales. Les plus fréquents sont les troubles psychiques et les réactions méningées.

Les autres complications, en dehors des complications rénales, que nous examinerons plus loin, sont plus rares. Signalons les complications observées du côté bucco-pharyngé : adéno-phlegmons cervicaux, otites, mastoïdites. Une mention particulière doit être faite pour les parotidites qui apparaissent vers le deuxième septenaire, évoluant le plus souvent vers la suppuration, plus rarement vers la gangrène.

Il faut signaler aussi les grandes suppurations sous-cutanées. Les complications pulmonaires sont assez rares. En dehors de la dyspnée, qui est habituelle, on observe parfois des pneumopathies graves, à type de broncho-pneumonies. Les complications vasculaires présentent une allure particulière : elles consistent en gangrènes diverses : gangrène des extrémités, gangrène totale d'un membre, ou gangrènes parcellaires de siège variable : thorax, abdomen, organes génitaux surtout, ou les gangrènes scrotales présentent parfois une gravité particulières. Les escarres sont très fréquentes, et il est possible qu'elles relèvent d'une lésion vasculaire qui créerait pour elles des conditions favorisantes.

Les complications rénales nous retiendront davantage. Nous n'entendrons d'ailleurs pas sous ce terme les complications rénales au sens strict et nous rappellerons sous cette rubrique, les troubles des fonctions d'élimination dans le typhus exanthématique. Nous étudierons d'abord les signes urinaires dans le typhus exanthématique, nous donnerons une description rapide du syndrome néphrotoxique et nous rappellerons les arguments anatomiques qui plaident en faveur de la quasi-constance de l'atteinte rénale dans le typhus exanthématique.

Les troubles urinaires dans le typhus exanthématique

Le trouble le plus fréquent est l'oligurie. D'importance variable elle débute en général dans les premiers jours de la maladie, s'accroît dans les formes graves, pouvant aller jusqu'à l'anurie complète.

L'albuminurie s'observe parfois, elle reste toujours de faible intensité et ne présente en général qu'un intérêt médiocre dans l'évolution de la maladie.

La cylindrurie est plus fréquente : on trouve des cylindres granuleux, le plus souvent, parfois des cylindres épithéliaux ou hématiques. Elle s'observe surtout au début et à la fin de l'affection et au moment de la défervescence.

Ce qui est beaucoup plus caractéristique et pratiquement constant dans le typhus exanthématique, c'est le trouble du métabolisme hydrochloruré, ainsi que l'ont établi JULLIARD et HÉNAFF. Ce trouble se manifeste essentiellement par l'hypochlorurie. Alors que la quantité de sel apportée par 24 heures reste de 4 grammes, on voit baisser le taux du chlorure de sodium urinaire pour atteindre les valeurs suivantes : 5^e au 7^e jour de 2,89 à 2,93 grammes pour mille, du 5^e au 12^e jour, 0,84 à 0,90 gramme pour mille. Cette diminution du taux d'élimination des chlorures, jointe à l'oligurie, correspond à une diminution considérable du débit quotidien d'élimination des chlorures. « L'hypochlorurie est un trouble constant et précoce au cours du typhus exanthématique. » On l'observe aussi dans le typhus mûrin mais elle ne présente jamais des taux aussi faibles que dans le typhus exanthématique. Elle n'est pas en rapport avec la gravité de l'affection, s'observant aussi bien dans les formes légères que dans les formes graves. JULLIARD et HÉNAFF estiment qu'elle est indépendante aussi des manifestations néphrétiques, précoces ou tardives. Le sodium est éliminé à des taux parallèles à ceux du chlore. L'épreuve de la saturation chlorée montre la persistance de l'hypochlorurie. Celle-ci constitue donc un trouble profond et initial des fonctions d'élimination. La rétention chlorurée évolue parallèlement à l'amaigrissement, à cet amaigrissement massif de type déshydratation que l'on observe dans le typhus et qui est un signe si frappant de cette maladie ; elle s'accuse pendant les périodes de déshydratation, des défervescences. Elle fait place à une élimination urinaire normale au moment de la reprise du poids et de la re-hydratation. « Il y a là une particularité remarquable de rétention chlorurée massive, sans œdème et avec, au contraire, syndrome de déshydratation. » Le taux du chlore sanguin n'est pas très modifié. Il ne présente pas de variation systématisée. On observe seulement une surcharge globulaire, avec diminution du chlore plasmatique au début de la pyrexie. Le sujet maigrit tant qu'il retient du sel, et reprend du poids dès qu'il l'élimine ; il y a rétention chlorurée et déshydratation simultanées. JULLIARD et HÉNAFF attribuent cette hypochlorurie paradoxale de la

défervescence « à un trouble endothélial, tissulaire et rénal, dont la cessation entraîne d'une part la décharge chlorée générale, d'autre part l'utilisation du chlorure de sodium et de l'eau par rétablissement simultané des deux métabolismes. » D'autres auteurs pensent, plus simplement, mais sans grand argument expérimental, que cette rétention chlorurée est en réalité la cause d'œdèmes tissulaires profonds. C'est la résorption brutale de ces œdèmes profonds à la fin de la maladie qui expliquerait l'amaigrissement brusque de la défervescence.

Le syndrome néphrotoxique est caractérisé par l'intensification des signes cliniques de la période d'état, en particulier des signes nerveux. Le délire apparaît, l'agitation est extrême, la carphologie est constante, la dyspnée est très marquée, d'ordre toxique, sans rapport avec les manifestations pulmonaires. Le syndrome de déshydratation est au maximum : la langue est sèche, la bouche fuligineuse. Les troubles sphinctériens sont fréquents, les myoclonies, les phénomènes convulsifs sont de règle.

L'évolution de ce syndrome est variable, il peut apparaître à un moment quelconque de la maladie. Il en existe des formes précoces, survenant dès le début et donnant au typhus une évolution rapidement fatale, qui lui vaut alors le nom de typhus sidérans. La forme la plus fréquente apparaît vers le 7^e jour ; la mort, dans ce cas, peut survenir assez brutalement dans les jours qui suivent, par l'exagération des signes nerveux excito-moteurs que nous avons rappelés plus haut. Dans d'autres cas la mort ne survient pas aussi vite et l'infection a le temps d'évoluer jusqu'à la défervescence thermique. Mais celle-ci ne s'accompagne d'aucune sédation des troubles nerveux observés et la mort survient dans l'hypothermie et l'apyrexie. D'autres fois enfin, les troubles excito-moteurs durent quelques jours, puis vers le 10^e jour environ, font place à une stupeur profonde qui s'accroît pour devenir bientôt un coma vigile puis un coma profond, précédant de peu la mort.

Ces manifestations ont été longtemps rapportées uniquement à l'atteinte directe du système nerveux. Il est indiscuta-

ble que la substance nerveuse présente des lésions dans le typhus. Mais il semble que la pathogénie de ce syndrome ne soit pas aussi simple. Les travaux de l'école algéroise ont, en effet, établi que ces manifestations cliniques s'accompagnent d'une élévation de l'urée sanguine qui peut être considérable, pouvant aller jusqu'à 2 et même 3 grammes. Certes il s'agit d'azotémies aiguës auxquelles ne s'appliquent pas les règles pronostiques de WIDAL. Leur origine prête d'ailleurs à discussion. Il semble bien qu'elle n'est pas univoque. Des facteurs extrarénaux doivent intervenir. Un des plus importants doit être la fonte tissulaire massive, dont la traduction clinique est l'amaigrissement, et qui doit mettre en circulation de multiples déchets toxiques et contribuer à élever le taux de l'azotémie.

Un autre facteur important est l'oligurie, lorsqu'elle ne dépend pas de la défaillance du myocarde. Nous avons insisté sur sa fréquence au cours du typhus, même peu sévère. Elle s'aggrave dans les jours qui précèdent l'apparition du syndrome néphrotoxique, pouvant aller parfois jusqu'à l'anurie complète, lors de l'installation de ce dernier. L'azotémie, même assez élevée, n'a pas de signification pronostique très fâcheuse lorsque la diurèse reste élevée à 1.000 ou 1.500 cc. par 24 heures. Au contraire, lorsqu'elle est associée à l'oligurie, elle doit faire redouter l'issue fatale.

La participation du rein ne nous paraît pas douteuse dans ces cas. Certes les signes de néphrite de la série syndrome urinaire ne sont pas constants dans le syndrome néphrotoxique. On les observe cependant assez souvent sans que leur intensité soit parallèle à la gravité de l'affection. Ces signes, qui traduisent l'atteinte des tubes contournés, ne sont d'ailleurs pas nécessaires pour affirmer l'origine rénale d'une azotémie, qui peut trouver son substratum anatomique dans des lésions d'un autre ordre. Or l'existence des lésions rénales dans le typhus mortel, en particulier dans le syndrome néphrotoxique, est à peu près la règle.

Les lésions rénales dans le typhus exanthématique

La lésion élémentaire au niveau des reins est, comme au niveau des autres organes, le foyer nodulaire typhique périvasculaire de FRAENKEL. Cette lésion qui siège autour des petits vaisseaux : capillaires, artérioles, veinules, est une endothérite desquamative et proliférative avec périvascularité nodulaire. On observe dans la couche interne endovasculaire des processus dégénératifs qui peuvent aller jusqu'à la nécrose endothéliale. Dans la couche externe adventitielle, il y a seulement des lésions productives prolifératives. Autour de ces lésions, s'observe une infiltration d'éléments cellulaires : plasmocytes habituellement, leucocytes polynucléaires dans les cas graves.

Cette lésion élémentaire donne, au niveau des reins, des altérations à peu près constantes. Elles présentent des degrés variables et s'accompagnent de lésions épithéliales plus ou moins profondes.

On peut distinguer, de toutes façons, les caractères généraux suivants : 1° L'atteinte glomérulaire est constante. Elle va depuis la simple congestion glomérulaire modérée, avec petites altérations épithéliales, jusqu'à la dilatation glomérulaire énorme, avec lésions épithéliales profondes. L'espace glomérulaire est effacé le plus souvent, tant à cause de la dilatation glomérulaire, qu'à cause de la prolifération endothéliale. Les cellules endothéliales sont altérées. Dans la capsule, on observe, soit des hémorragies, soit une infiltration par un exsudat albumineux acidophile et faiblement granuleux ;

2° L'atteinte des cellules épithéliales est fréquente au niveau des tubes contournés, mais d'intensité modérée, en général. On observe la tuméfaction des cellules avec intégrité de la bordure en brosse ; les noyaux sont intacts ; le cytoplasme est acidophile ; on y voit de nombreuses granulations. Parfois l'atteinte est plus sévère et va jusqu'à la nécrose avec dégénérescence protoplasmique et lésions nucléaires variées. Ces foyers nécrotiques présentent rarement une grande étendue.

due. Au niveau des tubes droits, les lésions sont moins accentuées, en général, même, très minimales.

3° A ces lésions s'ajoutent souvent des infiltrations interstitielles. Elles siègent surtout dans la zone corticale où elles sont groupées en foyer autour du glomérule, et sont formées de cellules rondes du type lymphocytaire. En dehors de ces foyers nodulaires, il existe une infiltration cellulaire diffuse, à cellules de type toujours lymphocytaire, siégeant dans la zone corticale principalement.

Dans l'ensemble, ces lésions présentent une caractéristique évolutive remarquable, au niveau des reins comme au niveau des autres tissus. Les processus lésionnels, mésenchymateux productifs et épithéliaux régressifs, quoique pouvant présenter parfois une intensité très grande, sont réversibles, et se terminent : les premiers, par la résorption complète des éléments proliférés, les seconds, par la restauration des éléments altérés.

Au niveau des cellules endothéliales atteintes, on trouve des rickettsia en plus ou moins grand nombre.

Ces lésions rénales expliquent-elles, à elles seules, le syndrome néphrotoxique du typhus exanthématique ? Nous ne le pensons pas. Ainsi que nous l'avons rappelé au début de cette étude, ce syndrome traduit l'atteinte de tout l'organisme par le virus. Pourtant, il paraît bien que le syndrome néphrotoxique coïncide avec une aggravation des troubles rénaux. Mais cette aggravation pourrait bien relever d'un mécanisme un peu plus complexe que la simple accentuation des lésions préexistantes. Il est possible, qu'aux troubles de l'élimination résultant de ces lésions, vienne s'ajouter un phénomène congestif de nature spasmodique, qui expliquerait le caractère suraigu que présente cette complication, son apparition brutale et sa marche souvent si rapide. Les lésions du système sympathique, en particulier les lésions des ganglions semi-lunaires, sur lesquelles l'Ecole Roumaine, avec DANIELOPOULU, CRACIUM, LUPPU et PÉTRESCO a attiré l'attention, fournirait, peut-être, la base anatomique de ce trouble spasmodique surajouté.

Ainsi se trouverait expliquée la raison pour laquelle l'azotémie n'a pas de valeur pronostique très sévère, lorsque la diurèse est conservée. L'azotémie, dans ce cas, relèverait uniquement de facteurs extra rénaux, de la fonte tissulaire en particulier.

L'aggravation des lésions rénales par des processus congestifs brutaux, provoquerait, simultanément, une oligurie de plus en plus marquée, ou même l'anurie et une augmentation nouvelle de l'azotémie. C'est cette augmentation, cette hyperazotémie de surplus » qui aurait une signification redoutable.

Au point de vue pratique, il faut retenir de cette étude, la nécessité de suivre au cours du typhus, l'évolution du taux de l'urée sanguine et de la diurèse. En effet, c'est l'aggravation progressive de l'hyperazotémie, qui, plus encore que sa valeur absolue, semble revêtir une signification pronostique redoutable, surtout lorsque l'oligurie s'accuse simultanément. Ces troubles précèdent l'apparition du syndrome néphrotoxique, dont ils annoncent l'installation prochaine.

Le diagnostic du typhus exanthématique

Le diagnostic positif se fera par les signes cliniques et par le laboratoire qui apporte des éléments de grande valeur.

Le séro-diagnostic de WEIL-FÉLIX est le plus important. Le pouvoir agglutinant pour le bacille O.X.19 apparaît dans le sang de façon précoce, dès le 4^e jour en moyenne. Il se manifeste à un taux élevé, il fait rarement défaut, et est d'une recherche facile, l'agglutination étant en général très nette.

Les réactions d'agglutination avec des émulsions de Rickettsia ne sont pas encore entrées dans le domaine de la pratique courante. Il est en effet difficile d'utiliser la technique de culture de WEIGL (inoculation dans l'intestin de pou et prélèvement au 3^e jour).

L'inoculation de sang de sujet suspect dans l'intestin de pou reste aussi une méthode de laboratoire très spécialisé.

Il n'en est pas de même de l'inoculation du sang de malade à un animal réceptif. C'est une épreuve qui n'est pas utilisée,

non plus, de façon courante, car elle nécessite, lorsqu'on emploie le cobaye, la prise biquotidienne de la température de cet animal. Cependant elle ne présente pas les difficultés techniques des deux méthodes précédentes. Elle devrait être employée plus souvent, car, comme nous le verrons, elle permet, seule, de faire la différenciation entre les diverses fièvres typho-exanthématiques, en dehors de la notion de la répartition géographique.

Le diagnostic différentiel du typhus exanthématique

Avant l'éruption, toutes sortes de maladies infectieuses aiguës à allure typhoïdique, peuvent être confondues avec le typhus exanthématique. Signalons la fièvre typhoïde, les fièvres récurrentes, les septicémies, la méningite cérébro-spinale, le paludisme aigu. Dans la fièvre typhoïde le début est en général moins brutal, le pouls est moins rapide, les symptômes abdominaux sont plus accusés. Dans la fièvre récurrente on note une hypertrophie douloureuse du foie et de la rate, qui ne s'observe jamais à ce degré dans le typhus. Le paludisme aigu, surtout le paludisme de primo-invasion, simule parfois, à s'y méprendre, le typhus. Dans tous ces cas le diagnostic pourra se faire en recherchant les signes précoces de typhus : signe de la langue, congestion de la face et des globes oculaires. On s'adressera aux signes de laboratoire propres à chacune de ces affections.

A la phase éruptive le diagnostic se pose avec diverses maladies.

La fièvre typhoïde peut encore prêter à confusion, lorsque l'éruption est intense. Cependant les caractères n'en sont pas identiques. L'aspect évolutif des éléments éruptifs, l'hémoculture, la recherche des propriétés agglutinantes du sérum permettront de faire le diagnostic.

Le typhus peut être confondu avec la rougeole lorsque l'éruption prend le type morbilliforme, ce qui s'observe parfois chez l'enfant ; l'existence du catarrhe oculo-nasal, la marche de l'éruption qui débute par la face, lèveront le doute.

Le diagnostic sera plus difficile avec les autres fièvres typho-exanthématiques. Il pourra être fait par la Clinique pour certaines d'entre elles ; la notion d'endémicité fournira aussi un appoint important.

La fièvre boutonneuse se reconnaît en général assez facilement : l'existence de l'escharre noire, l'aspect boutonneux de l'éruption, éviteront la confusion, tout au moins dans les formes typiques.

Pour le typhus mûrin, la différenciation est déjà plus difficile. L'éruption s'observerait à la plante des pieds et à la paume des mains, zones habituellement respectées par le typhus exanthématique. Le Weil-Félix serait positif à un taux moins élevé. En réalité ces différences sont bien minces. Il faut faire intervenir le Laboratoire. Le caractère bénin même de l'affection n'est pas un argument décisif. Nous n'en donnerons pour preuve que les discussions qu'a soulevées la maladie de Brill, au sujet de laquelle l'accord n'est pas encore fait de façon absolue.

En fait, pour distinguer entre elles les différentes Rickettsioses typho-exanthématiques, il faut avoir recours aux examens de Laboratoire, en particulier à l'étude de la maladie expérimentale. On injecte à différents animaux, en particulier au cobaye et au rat, du sang de malade, prélevé dans les tous premiers jours de la maladie. Nous ne donnerons pas ici les caractères différentiels, puisque nous en avons déjà parlé au début de notre exposé.

Ces notions n'ont pas qu'un intérêt théorique : on l'a bien observé lors de certaines épidémies, au cours desquelles avaient été pratiquées des immunisations à l'aide de vaccins à base de virus murins. Il était parfois fort difficile de distinguer par les seuls moyens cliniques les cas de typhus historiques des cas de typhus murins vaccinaux. Et cette différenciation présentait une grosse importance au point de vue pronostique pour le malade et au point de vue épidémiologique, pour juger de l'efficacité et de l'innocuité du procédé vaccinal employé.

Le pronostic du typhus exanthématique

La gravité du typhus exanthématique varie suivant les épidémies, suivant l'âge, suivant la race. Les races autochtones des pays où le typhus est endémique seraient plus résistantes. En Afrique du Nord, les indigènes seraient donc moins sensibles. Les statistiques de NICOLLE, à Tunis, ne confirment pas absolument cette donnée. Mais il faudrait tenir compte du fait que les indigènes sont en général moins bien soignés, et de façon plus tardive que les Européens.

Le typhus augmente de gravité avec l'âge. C'est chez l'enfant que l'on observe les formes bénignes, les formes brutes et les formes inapparentes.

De nombreux éléments de pronostic ont été indiqués :

Comme éléments de mauvais pronostic, on a signalé les manifestations suivantes :

— Certains troubles vasculaires (hypotension marquée, vasodilatation intense de la face, du cou, du thorax ; les hématuries microscopiques ; la présence d'hématies dans le liquide céphalo-rachidien) ;

— Certains troubles cardiaques (tachycardie marquée, tachy-arytmie, bruits de galop).

— L'intensité des signes nerveux : stupeur, hoquet, convulsions, délire, etc...

— Les altérations de L. C. R. (Cantacuzène), liquide trouble formant parfois un petit caillot ; la xanthochronie ; les réactions cellulaires très accentuées, avec présence de polynucléaires.

— Certains troubles sanguins : la leucocytose est toujours élevée dans le typhus, aux environs de 15.000 à 20.000 en moyenne d'après DANIEPOLU. Lorsque le taux dépasserait 30.000, le pronostic serait très réservé d'après cet auteur ; de même, lorsque le taux des globules blancs continuerait à augmenter après la défervescence thermique.

— Nous avons insisté sur la valeur pronostique de l'hyperazotémie et de l'oligurie et, surtout, de l'aggravation progressive de ces symptômes.

LE TRAITEMENT DU TYPHUS EXANTHEMATIQUE

Nous allons rapporter quelques méthodes thérapeutiques récentes utilisées dans le typhus exanthématique. Nous insistons surtout sur l'intérêt que présente le traitement préventif et curatif du syndrome néphrotoxique, qui est si souvent responsable de la mort dans cette maladie.

1° Le traitement biologique

Le sérum de convalescents a été employé. Il présente des propriétés neutralisantes vis-à-vis du typhus exanthématique. Son pouvoir protecteur apparaît, au maximum, dans les jours qui suivent la défervescence, pour diminuer vers la quatrième semaine, encore qu'il puisse persister assez longtemps dans certains cas. Expérimentalement ce sérum exerce une action protectrice, ainsi que l'ont établi NAOULE et CONSEIL en 1920, mais à condition d'être injecté peu après l'inoculation. Ce sérum est recueilli chez les convalescents guéris depuis 12 jours au maximum, et filé sur bougie Berkfield, sa conservation étant assurée à la glacière.

On administre des doses variables : 20 cc. par jour, par voie sous-cutanée, exceptionnellement par voie intra-veineuse. LEMAIRE conseille de faire de 40 à 120 cc. en trois jours, par voie sous-cutanée. Des sujets contaminés au laboratoire par des poux infectés ont pu être efficacement protégés par une ou deux injections faites à quelques jours d'intervalle. Au point de vue thérapeutique, les résultats sont décevants. L'effet favorable le plus net du sérum de convalescent, est de rétablir la diurèse. La courbe fébrile n'est pas influencée, la gravité de la maladie n'est pas diminuée.

P. DURAND aurait encore obtenu de bons résultats par l'injection intrarachidienne de sérum de convalescent.

Dans l'ensemble, cette thérapeutique, qui se heurte à d'as-

sez grosses difficultés pratiques (récolte, conservation et stockage du sérum) ne paraît pas devoir conserver une place très importante dans le traitement du typhus exanthématique.

Les sérums expérimentaux sont encore à l'étude. NICOLLE et BLAIZOT en avaient préparés. D'abord un sérum de cheval ou d'âne injectés au moyen d'organes de cobayes de virulence croissante : sang, émulsion de rate, émulsion de capsule surrenale de cobayes inoculés. Puis un sérum d'âne hyperimmunisé par voie intracérébrale au moyen de cerveaux de cobayes. Ces sérums, qui possédaient expérimentalement un certain pouvoir neutralisant ont été abandonnés, malgré quelques résultats encourageants obtenus au début.

ZINSSER et CASTANEDA ont préparé un sérum en immunisant par voie intraveineuse des chevaux au moyen de rickettsia prowazeki mortes, provenant de rats inoculés et irradiés. Ce sérum a été expérimenté par ZINSSER et CASTANEDA, par VARELA et divers autres auteurs. Il protège contre l'inoculation intraveineuse du virus typhique homologue lorsqu'on effectue l'injection 72 heures après l'inoculation. Ce sérum aurait agi efficacement contre le typhus mexicain ; il donne des résultats encourageants dans les formes bénignes ou moyennes, mais n'influence pas les formes graves.

LEMAIRE a rapporté les résultats de 20 cas de typhus traités par le sérum de ZINSSER et CASTANEDA. La dose injectée est de 80 cc. administrés, 40 cc. par voie endoveineuse, 40 cc. par voie sous-cutanée. L'injection de sérum provoque les phénomènes suivants :

1° Une légère déliervescence de la température, déliervescence qui amorce le lysis de façon précoce ;

2° Une amélioration de l'état général portant principalement sur les phénomènes nerveux.

La durée de la période fébrile n'est cependant pas sensiblement raccourcie ; la convalescence serait amorcée plus tôt. La mortalité observée après traitement par le sérum de CASTANEDA dans les cas de LEMAIRES, mortalité qui s'élève à 15,7 %,

paraît favorable à l'emploi de cette thérapeutique. Les effets sont surtout manifestes lorsqu'on emploie la voie intra-veineuse et lorsqu'on commence le traitement au début de l'affection.

Pour terminer nous donnerons le tableau de 49 cas de typhus traités par LEMAIRE par les différents procédés biologiques.

	Européens	Décès	Indigènes	Décès
Sans traitement sérique	3	0	16	4
Traitement par le sérum de convalescents	2	0	8	3
Traitement par le sérum de Zinsser	1	0	19	3

Le sérum de ZINSSER et CASTANEDA exercerait, d'après LEMAIRE, plutôt une action bactéricide qu'une action anti-toxique.

Dans l'ensemble, la thérapeutique spécifique du typhus exanthématique n'est pas au point. Par ailleurs nous pensons que même s'il en existait une efficace dans les formes habituelles, le syndrome hypertoxique risquerait de lui échapper, comme semble échapper à la sérothérapie spécifique le syndrome malin de la diphtérie.

2° Le traitement chimiothérapique

De nombreux produits chimiques ont été essayés dans le typhus exanthématique.

La trypaflavine a été préconisée à la dose de 20 cc. de la solution au centième par voie intra-veineuse tous les deux jours.

Le mercurochrome a été essayé à la dose de 20 à 30 cc. de la solution à un pour cent.

Les derniers en date des produits de la chimiothérapie moderne, les dérivés sulfamidés ont été aussi employés sans succès. Au point de vue expérimental, NORMAN H. TOPPING les

a essayés dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et dans le typhus exanthématique. Les produits utilisés, le Pron-tozyl en solution aqueuse, la Sulfamidopyridine en suspension, étaient administrés par la voie parentérale. De ces expériences l'auteur conclut que dans l'infection expérimentale du cobaye par le virus de passage de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et du typhus exanthématique, le traitement par les dérivés sulfamidés ne paraît apporter aucun bénéfice.

R. OTTO et SCHAEFER ont étudié au même point de vue l'effet sur la maladie expérimentale de la souris blanche infectée avec un virus de souche mexicaine, de divers produits chimiothérapiques qui n'ont témoigné d'aucune action protectrice ou curative.

GAUD et BONJEAN, résumant, dans le *Bulletin d'hygiène du Maroc*, les enseignements retirés de l'épidémie de typhus du Maroc de 1937-1938 concluent : « Aucun des médicaments anti-infectieux que nous avons essayés (urotropine intraveineuse, mercurochrome, rubiazol) ne nous a donné de résultat. »

La chimiothérapie spécifique du typhus exanthématique, comme sa sérothérapie spécifique est encore à trouver.

Dans l'état actuel de nos connaissances en cette matière, nous pensons même qu'il y a intérêt à proscrire toute chimiothérapie. Les médicaments chimiques dont nous disposons n'ont en effet qu'une action très incertaine sur le typhus ; ils ne peuvent qu'ajouter à l'intoxication par la maladie, l'intoxication thérapeutique. Ces raisons, qui plaident contre l'emploi de la chimiothérapie dans la forme ordinaire du typhus, la contre-indiquent de façon encore plus absolue dans le syndrome néphrotoxique.

Signalons parmi les traitements paraspécifiques, celui de MODINOS qui a employé la vaccinothérapie avec un vaccin à base de protéus X 19 : on injecte un demi à un cc. par jour d'un vaccin à 3 milliards de germes par cc. L'auteur en aurait obtenu de bons résultats.

L'abcès de fixation a été utilisé sans grande efficacité.

3° Le traitement symptomatique

Devant les échecs de la thérapeutique spécifique, on en est réduit à opposer au typhus exanthématique un simple traitement symptomatique. Le malade sera laissé à la diète hydrique avec des boissons abondantes. La question du régime déchloruré reste discutée. Certains, considérant que la rétention chlorurée est constante dans le typhus, suppriment toute administration de chlorure de sodium. D'autres pensent qu'il n'y a pas d'inconvénient à donner du sel au typhique.

Le traitement se réduit par ailleurs à peu de chose.

On assurera des soins d'hygiène et de propreté méticuleux. Les escarres sont fréquentes, et il faut prévenir leur apparition. Il faut lutter contre la déshydratation ; l'absorption par la voie orale est forcément limitée par l'état du malade. On aura recours au sérum isotonique. Certains proscrivent, de façon absolue, l'emploi de sérum salé et assurent la réhydratation uniquement par le sérum glucose en goutte à goutte rectal, et en injections sous-cutanées. Ces dernières ne sont pas sans danger chez le typhique, pour lequel il faut toujours craindre les suppurations sous-cutanées. Pour d'autres, le sérum salé n'est pas contre-indiqué, et on peut même en administrer de très fortes doses, jusqu'à plusieurs litres par 24 heures. Nous pensons qu'on peut l'utiliser sans danger, à condition de surveiller le métabolisme du chlorure de sodium par des dosages sanguins et urinaires. On surveillera le cœur. BENHAMOU conseille d'administrer, dès le début, de la digitale à assez fortes doses : 120 à 150 gouttes en tout par 10 à 15 gouttes par jour. Les tonicardiaques habituels seront utiles : camphre, coramine, spartéine.

En cas de défaillance cardiaque, glace sur le cœur et injection d'Ouabaine intra-veineuse, qui, dans ce cas, est beaucoup plus efficace et beaucoup mieux supporté que la digitale. (DANIEPOLU). Si le malade est par trop agité, on n'hésitera pas à avoir recours aux barbituriques. Il faut enfin surveiller l'apparition des complications. En particulier, veiller sur le bon état

de la circulation au niveau des membres. Les complications vasculaires ne sont pas d'une fréquence extrême ; mais il faut y penser, car elles paraissent bénéficier largement, dans leur pronostic de l'infiltration novocainique précoce lombaire ou stellaire.

Il faut enfin surtout, nous l'avons déjà signalé au rappel clinique, surveiller l'apparition des complications rénales et du syndrome néphrotoxique.

Lorsque la diurèse diminue, on aura recours d'abord aux moyens médicaux, sérum glucosé hypertonique par voie intraveineuse, sérum glucosé en goutte à goutte rectal ; diurétiques légers, scille, théobromine, eau lactosée.

On surveillera le taux de l'azotémie, l'état du cœur et les signes cliniques.

Si l'oligurie relève d'une défaillance du myocarde, c'est celle-ci qu'il faut traiter : saignée, Ouabaine intraveineuse permettent le plus souvent de rétablir la diurèse.

Mais si l'oligurie ne dépend pas de l'insuffisance cardiaque, si elle s'accuse et continue en même temps que l'azotémie s'élève, et que les premiers signes du syndrome néphrotoxique font leur apparition, nous pensons qu'il ne faut pas hésiter à essayer une thérapeutique chirurgicale, la décapsulation du rein.

La gravité de l'état général du malade n'est pas une contre-indication.

L'opération pratiquée sous anesthésie locale est peu choquante.

Son effet fut remarquable dans un cas dont nous rapportons l'observation ci-dessous, observation recueillie dans le service du médecin-capitaine Le Renard, à l'hôpital militaire Louis Vaillard, à Tunis.

OBSERVATION

Nous recevons, le 21 avril 1939, évacué du service de médecine générale, sur notre service de contagieux, un indigène de 21 ans, avec le diagnostic de typhus exanthématique.

L'ensemble symptomatique est, en effet, si net, qu'il n'est pas besoin d'attendre les résultats du laboratoire pour se prononcer. Nous avons, devant nous un malade complètement prostré, aux yeux éteints, malgré une fièvre qui dépasse 40° ; le pouls est accéléré à 100 par minute, et il suffit de relever la manche de la chemise pour voir apparaître à la face antérieure de l'avant-bras l'exanthème caractéristique. A côté d'éléments maculeux se trouvent déjà des éléments ecchymotiques qui ne s'effacent plus à la pression du doigt. Le corps entier est parsemé de ces éléments éruptifs; seule, la face est respectée intégralement. Le faciès n'est, du reste, pas vultueux, les yeux ne sont pas injectés, mais la langue fuligineuse ne franchit que difficilement les arcades dentaires, et sa pointe est animée d'une trémulation qui se retrouve aux extrémités des membres.

L'examen somatique n'apporte aucun élément important. Le cœur est assourdi, mais il n'y a pas de galop, la tension artérielle est normale: 14×9 au Vaquez. Il existe, au poumon, des râles de bronchite diffuse, avec un petit foyer de râle bulleux à la base droite, sans modification de la sonorité ni des vibrations.

Le foie déborde le rebord costal, la rate est percutable sur trois travers de doigts, et son pôle inférieur vient au contact de la main dans les grandes inspirations. Les reins ne sont ni palpables ni douloureux. L'abdomen est souple, indolore. Hors le tufos et la trémulation des extrémités déjà signalés, il n'y a pas de troubles nerveux, et les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signes méningés. Les fonctions d'excrétion ne sont encore que faiblement troublées; l'oligurie est assez marquée: 400 cc. par 24 heures, les urines sont un peu troubles, les selles légèrement diarrhéiques. A son entrée dans notre service, le malade est au 6^e jour de la période fébrile, d'après les renseignements que nous pouvons recueillir. La réaction de Weil-Félix est positive à $1/2500$. La formule leucocytaire révèle 72 % de polynucléaires, l'absence d'éosinophiles et de basophiles, 6 % de monocytes, 16 % de moyens mononucléaires et 2 % de lymphocytes. Et le typhus de notre malade évolue normalement pendant les premiers jours de son séjour à l'hôpital.

La courbe de température semble même autoriser l'espoir d'une défervescence qui s'amorce timidement. Le fonctionnement rénal nous inquiète cependant. L'oligurie persiste en débit de l'administration par voie sous-cutanée de 1.000 cc. de sérum glucosé et de 500 cc. de sérum salé dans la journée. Et, au 6^e jour, après son entrée à l'hôpital, soit environ au 12^e jour de l'affection, le malade présente brusquement une anurie complète. Dès lors, son état s'aggrave rapidement. La dyspnée apparaît, le faciès se creuse, les bruits du cœur s'assourdissent. Au bout de quelques heures d'anurie, on fait une saignée de 400 gr., suivie de l'injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique. Ces moyens restent sans effet. Un dosage de l'urée sanguine fait à la 48^e heure d'anurie montre une azotémie de

3,26 gr. L'état général est de plus en plus grave ; l'évolution, rapidement fatale, paraît inévitable. C'est alors, qu'après avoir hésité devant l'état du malade, qui est un moribond, on décide de pratiquer la décapsulation du rein droit. L'opération, faite sans retard, est exécutée sous anesthésie locale. Le rein apparaît augmenté de volume et la capsule se rompt d'elle-même pendant les manœuvres opératoires. Le rein, rouge, fait immédiatement hernie, l'opération est rapidement parachevée, et le malade, ramené à son lit. Dans les heures qui suivent, la diurèse se rétablit, et, 24 heures après l'opération, le bocal contient 750 gr. d'urine. Et 48 heures après l'urée sanguine est revenue à 2,10 gr., la quantité d'urine est de 1.500 cc., c'est le 18^e jour de la maladie. On assiste, en même temps, à une décharge considérable d'urée par les urines : 44 gr. par litre.

L'état du malade s'améliore rapidement. Nous suivons attentivement l'azotémie, l'élimination urinaire des chlorures et de l'urée.

L'azotémie baisse progressivement : 18^e jour, 2,10 gr. ; 22^e jour, 1,40 gr. ; 26^e jour, 0,95 gr. ; 30^e jour, 0,55 gr. ; 37^e jour, 0,25 gr. ; 43^e jour, 0,20 gr. L'élimination de l'urée par l'urine reste importante dans les premiers jours, pour revenir à la normale par la suite : 18^e jour, 44 gr. pour 1.000 ; 26^e jour, 6,10 gr. pour 1.000 ; 31^e jour, 11,60 gr. pour 1.000.

Le métabolisme du chlorure de sodium, par contre, ne paraît pas influencé par l'intervention : 18^e jour, 1,10 gr. ; 26^e jour, 6,10 gr. pour 1.000 ; 31^e jour, 11,10 gr. pour 1.000. Le métabolisme du chlorure de sodium s'est rétabli progressivement, indépendamment des accidents rénaux, et son retour à la normale s'est fait parallèlement aux progrès de la guérison.

La diurèse n'a pas subi la même évolution régulière. Dix jours après l'opération, au 25^e jour de la maladie, le patient reste 20 heures sans uriner. Mais le taux de l'azotémie ne s'est pas relevé, par rapport à celui des jours précédents. Par ailleurs, des signes d'insuffisance cardiaque manifestes apparaissent : tachycardie, ébauche de bruit de galop. On administre de la digitaline et la diurèse se rétablit aussitôt. Elle ira, par la suite, en augmentant, atteignant au 34^e jour de la maladie 2.500 cc. par 24 heures.

Le malade entre ensuite en convalescence, reprend 7 kgs en une semaine (il avait maigri de 24 kgs, par rapport à son poids à son arrivée sous les drapeaux).

La cicatrisation de la plaie opératoire se fait lentement, mais sans incident. Par contre, une escarre sacrée, qui était apparue au cours de la maladie, met de longues semaines pour se cicatriser.

Nous avons revu le malade trois mois après sa sortie de l'hôpital : il avait repris son poids et ne présentait aucune séquelle apparente.

Il nous paraît, à la lumière de cette observation, que la décapsulation du rein droit, effectuée in extrémis, a permis de sauver notre malade. Nous regrettons que les événements actuels, en nous contraignant à présenter ce travail précocement ne nous aient pas permis d'essayer sur un plus grand nombre de cas l'efficacité de cette intervention, ainsi que nous avions projeté de le faire avec le médecin-capitaine Le Renard. Nous pensons, cependant, qu'elle doit être tentée dans des cas semblables, non seulement lorsque l'anurie est complète, mais aussi lorsque l'oligurie étant seulement très accusée, l'azotémie s'élève de façon importante et que les premiers signes du syndrome néphrotoxique apparaissent.

CONCLUSIONS

Nous dégagerons de cette étude les conclusions suivantes :

1° Le typhus historique et le typhus mûrin se séparent nettement des autres rickettsioses humaines au point de vue nosologique ;

2° Au point de vue diagnostique, il y a intérêt, pour séparer le typhus historique des typhus exanthématiques voisins, à avoir recours à l'étude de l'affection expérimentale provoquée chez l'animal par l'injection de sang virulent prélevé chez le malade au début de la période fébrile ;

3° Au point de vue pronostique, il faut retenir la gravité du syndrome néphrotoxique et la signification fâcheuse de l'élévation du taux de l'azotémie, surtout lorsqu'elle est associée à l'oligurie.

4° Au point de vue thérapeutique, il n'existe encore aucun traitement spécifique, biologique ou chimique, du typhus exanthématique ;

5° Le syndrome néphrotoxique du typhus exanthématique est susceptible de bénéficier, en cas d'anurie ou d'oligurie marquée, d'un traitement chirurgical : la décapsulation du rein.

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. CORNIL.

VU :

Le Président de Thèse,

D. OLMER.

BIBLIOGRAPHIE

- ARGAUD. — Sur la signification structurale des macules du T. E. C. R. *Soc. Biol.* T. 32, n° 30, 1218.
- ASCHOF. — Über anatomisch Befunde bei Fleckfieber: *Med. Klinik*, 1915, p. 798.
- BAUER. — Zur Anatomie und Histologie des Flecktyphus. *Munch. Med. Woch.* 1916, Nr 15, p. 541.
- BENHAMOU. — Le typhus exanthématique: in *Encyclopédie. Méd. Chir.*
- CANCACUZÈNE. — Le L. C. R. dans le T. E. C. R. *Soc. Biol.*, 1919.
- L'épidémie de T. E. en Roumanie pendant la dernière guerre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1920, T. 13, 269.
- Le T. E. *J. M. F.*, février 1921.
- CEELEN. — Histologische Befunde bei Fleckfieber. *Berl. Klin. Woch.*: 1916, Nr 20.
- Die mikroskopisch. Path. des Fleckfiebers. *Zeitsch. für Klin. Med.* 1916, 5-6.
- Hist. Befund ebei Fleckfieber. *M. Mediz. Woc.* 1916, 1.016.
- DANIELOPOLU. — Troubles cardiovasculaires dans le T. E. *Arch. des mal. du cœur*, déc. 1917.
- DANIEPOLU, CRACIUM, PETRESCO. — Le cœur dans le T. E. 19^e Congrès français de médecine, Paris, 1927.
- Recherches anatomo-cliniques et thérapeutiques dans le T. E. *Bull. Ac. Med., Roumanie*, I, 36, 404.
- FRAENKEL. — Über Fleckfieber un Roseola. *Mun. Med. Woc.*, 1914, Nr 2.
- Zur Fleckfieber diagnose. *Mun. Med. Woc.* 1914, Nr 24.
- Zur Fleckfieber Diagnose. *Mun. Med. Woc.* 1915, Nr 62; 865.
- GAUD et BONJEAN. — *Bull. Inst. Hyg. du Maroc*, III et IV, juillet-déc. 1938.
- JOYEUX. — Typhus et fièvres exanthématiques. *Mars. Méd.*, n° 27, 251.
- JULLIARD et HÉNAF. — Troubles du métabolisme hydrochloruré au cours des typhus épidémique et mûrin. *Rev. Ser. San. Mil.* 1939, T. 110, 197.
- JUDE, MARTIN, LUBET. — *Arc. Med. Phar. Mil.*, 1934, 100, 693.
- LEMAIRE. — Fièvre boutonneuse et pseudo typhus. In *Enclopédie Med. Chir.*
- Note préliminaire sur l'emploi du sérum de convalescent et du sérum de cheval hyperimmunisé (de Zinsser) dans le traitement du T. E. *Bull. Ac. Med.*, 1938.
- LÉPINE. — Typhus et fièvres exanthématiques. In Leviditi et Lépine: *Les Ultravirus des maladies humaines.*

- LIPSCHUTZ B. — Klinische und mikroskopische Untersuchungen über Fleck-
fieber Wien. Klin. Woch. 1916, Nr 18.
- LUPU et PETRESCO. — Histopathologie du T. E. 1 volume, *Marfan, Buca-
rest.*
- LE RENARD et RAYNAUD. — Syndrome néphrotoxique suraigu du typhus
exanthématique. Décapsulation du rein. Guérison. *Arc. Med.
Gen. et Col.* 1939, n° 3.
- NICOLLE et CONSEIL. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1911, 25, 109.
- NICOLLE, CONSEIL et CONOR. — *C. R. Acad. Sc.*, 1911, 152, 1.632.
- NICOLLE, COMTE et CONSEIL. — *C. C. Acad. Sc.*, 1911, 153, 578.
- NICOLLE et BLAIZOT. — *C. R. Acad. Sc.* 1915, 161, 646.
— *Arc. Inst. Past. Tunis*, 1916, 9, 127.
- NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER, PIROT. . . *C. R. Acad. Sc.*, 1932, 194, 1.704.
- NORMAN H. TOPPING. — Use of Prontosyl and sulfopyridine in rickettsial
diseases. *Pub. Health Rep.*, 54, 1939, Nr 26.
- OTTO (R.) et SCHEAFER (W.). — Arb. Staatsinst. f. exp. Ther. u. Georg
Speytr. *Hause zu Frankfurt a. Main.* Nr 33, 1936, 73.
- PARROT. — Le problème de l'immunité dans les rickettsioses. *Thèse
Alger* 1937.
- VIOLLE. — *Bull. Ac. Méd.* 1936, 28, 143.
— *Bull. Ac. Méd.* 1937, 118, 311.
— *Bull. Ac. Méd.* 1937, 118, 809.
— *Bull. Ac. Méd.* 1938, 31, 263.
- WOLBACH, TODD et PALFREY. — Etiology and pathology of typhus. *Harvard
Universit. Press, Gamb. Mass.*, 1922.
- ZINSSER, CASTANEDA, SEASTONE. — *J. Exp. Med.* 1931, 53, 333.
- ZINSSER, CASTANEDA. — *J. Exp. Med.* 1930, 52, 649.
— *J. Exp. Med.* 1930, 52, 865.
- ZINSSER. — *Am. J. Hyg.* 1934, 20, 513.
- ZINSSER, CASTANEDA. — *J. Exp. Med.* 1933, 57, 391.
— *J. Exp. Med.* 1934, 59, 471.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
CHAPITRE I. — Généralités	13
— La place du typhus exanthématique parmi les autres rickettsioses humaines.	15
CHAPITRE II. — Notions cliniques sur le typhus exanthématique	21
— Les troubles urinaires dans le typhus exanthématique	24
— Les lésions rénales dans le typhus exanthématique	28
— Le diagnostic et le pronostic du typhus exanthématique	31
CHAPITRE III. — Notions sur le traitement du typhus exanthématique	34
Observation	40
Bibliographie	45

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs et à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

